

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

УДК 612.357-02:616.36-002.44-085.275.4]-092.9

DOI

## РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

©Р. І. Цицюра

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** Через 7 діб після моделювання гострої виразки шлунка настає істотне порушення жовчовидільної функції печінки, яке проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жочних кислот та прямого білірубину. Застосування тіотриазоліну впродовж семи днів після моделювання гострої виразки шлунка в дозі 9,07 міліграм на кілограм маси тварини внутрішньоочеревинно супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом і приводить до нормалізації показників жовчовидільної функції печінки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гостра виразка шлунка, печінка, жовчовиділення, тіотриазолін.

**Вступ.** Останніми роками доведено, що у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки розвивається хронічний неспецифічний реактивний гепатит, не пов'язаний із зловживанням алкоголем в анамнезі, перенесеним вірусним гепатитом і впливом гепатотропних токсинів. Відповідні порушення морфофункціонального стану печінки повністю залежать від активності виразкового процесу. Останні наростають під час рецидивів пептичної виразки і зникають у разі її ремісії [6]. В цих умовах розвиток хронічного неспецифічного реактивного гепатиту тісно корелює з тяжкістю дисгормонально обумовлених дискінезій шлунка, дванадцятипалої кишки і, особливо, жовчовидільних шляхів [2]. Це відображає провідну роль порушення відтоку жовчі, зокрема її внутрішньопечінкового застою, в генезі патологічного процесу печінки на тлі пептичної виразки.

Однак в експерименті особливості жовчовидільної функції печінки на тлі гострої виразки шлунка не досліджувалися.

**Мета роботи:** з'ясувати роль порушень жовчовидільної функції печінки в патогенезі гострої виразки шлунка та ефективність їх корекції тіотриазоліном.

**Матеріали методик дослідження.** Експерименти проведено на 30 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою тіла 170–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [9] та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000). Тварин поділили на три групи: I – контрольна, якій в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг на кілограм маси) з дотриманням правил асептики і антисептики виконували серединну лапаротомію й через 10 хв рану пошарово зашивали. Через 1 добу впродовж семи днів внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі до розчину тіотриазоліну; II – група, в якій після серединної

лапаротомії на дванадцятипалу кишку накладали стерильний затискач Пеана на 10 хв для моделювання гострої виразки шлунка [3], після чого рану пошарово зашивали. Через 1 добу впродовж семи днів внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі до розчину тіотриазоліну; III – група, в якій після моделювання гострої виразки шлунка через 1 добу впродовж семи днів внутрішньоочеревинно вводили 2,5 % розчин тіотриазоліну («Артеріум», Україна) в дозі 9,07 мг на кілограм маси тварини, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [4]. Препарат вводили одноразово в один і той самий час в першій половині дня.

Жовчовидільну функцію печінки оцінювали відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [3]. Через одну добу після останнього введення досліджуваних фармакологічних препаратів під тіопентало-натрієвим знеболюванням (80 мг на кілограм маси) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі за методикою В. П. Мирошниченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна – концентрації загального, прямого і непрямого білірубину. За отриманими даними розраховували швидкість виділення жовчі та екскреції її основних компонентів.

Отримані цифрові дані піддавали статистичному аналізу. Відмінності між експериментальними групами тварин оцінювали за критерієм Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Показники швидкості екскреції жовчі і основних її компонентів наведені в таблиці 1. З таблиці видно, що на тлі моделювання гострої виразки шлунка, порівняно з контрольною групою, відмічалася статистично вірогідне зниження швидкості жовчовиділення (на 10,0 %,  $p < 0,05$ ). Так само зменшувалася інтен-

сивність екскреції загальних жовчних кислот (на 23,5 %,  $p < 0,05$ ).

Швидкість виділення холестеролу, загально-го і непрямого білірубину статистично вірогідно від

рівня контрольних тварин не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Водночас швидкість виділення прямого білірубину ставала на 26,5 % меншою, ніж у контролі, що виявилось статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Вплив тіотриазоліну на швидкість жовчовиділення та екскреції основних компонентів жовчі тварин з гострою виразкою шлунка ( $M \pm m$ )

Показник	I група, контроль, (n=10)	II група, виразка шлунка, (n=10)	III група, виразка шлунка + тіотриазолін (n=10)
Швидкість жовчовиділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	2,20±0,03	1,98±0,04*	2,16±0,03 $p < 0,05$
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	7,37±0,22	5,64±0,40*	7,19±0,36 $p < 0,05$
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	0,57±0,04	0,46±0,05	0,51±0,03 $p > 0,05$
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	214,0±13,6	180,6±8,1	201,1±12,7 $p > 0,05$
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	127,4±8,5	93,6±5,7*	116,9±7,1 $p < 0,05$
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	86,7±9,2	86,9±8,7	88,6±9,6 $p > 0,05$

Примітки: 1. \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ); 2.  $p$  – вірогідність відмінностей між I і II дослідними групами.

Отримані результати свідчать про те, що через 7 діб після моделювання гострої виразки настає істотне зниження жовчовидільної функції печінки, що пов'язано як з утворенням компонентів жовчі, так і з функціональним станом біліарного полюсу гепатоцита та її відтоку по жовчних протоках. Останній залежить від гуморальної регуляції, тому в його патогенезі, очевидно, лежить порушення виділення гастроінтестинальних гормонів, які відповідають за моторику жовчовивідних шляхів. Це, вірогідно, пов'язано із характером самої моделі гострої виразки шлунка, а саме завдяки механічному пошкодженню ділянки цибулини дванадцятипалої кишки – зони інкреції регуляторних пептидів. Крім цього, як показали спостереження, тварини менше їли, тому їх виділення, очевидно, сповільнювалося.

Застосування тіотриазоліну на тлі експериментальної гострої виразки шлунка зумовлювало нормалізацію досліджуваних показників жовчовидільної функції печінки. Так, швидкість жовчовиділення збільшувалася, порівняно із тваринами без корекції, на 9,1 % ( $p < 0,05$ ), швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 27,5 % ( $p < 0,05$ ), швидкість екскреції прямого білірубину – на 24,9 % ( $p < 0,05$ ). Піддослідні тварини споживали більше їжі, були рухливішими.

Отримані результати вказують на виражену гепатопротекторну дію тіотриазоліну за жовчовидільною функцією печінки. Враховуючи, що відмінними позитивними рисами препарату є пригнічення інтенсивності ліпідної пероксидації та стабілізація

клітинних мембран [1], можна припустити, що препарат здійснив протекторний вплив на мембранні структури гепатоцитів, відповідальні за утворення та екскрецію компонентів жовчі, знизив прояви реактивного гепатиту, внаслідок чого зменшилися ознаки набряку печінки, які перешкоджають відтоку жовчі. Підтвердженням цьому є дані щодо проти-запальної дії тіотриазоліну на тлі гепатитів різного походження [5, 7]

Разом з тим, не можна виключити й позитивного впливу тіотриазоліну на відновлення пошкодженої ділянки дванадцятипалої кишки та шлунка, про що свідчать дані [8]. Автори з'ясували, що на тлі тіотриазоліну у післяопераційному періоді наставало прискорення загоєння виразкового дефекту. Кількість післяопераційних ускладнень завдяки включенню в комплексне лікування тіотриазоліну зменшилась із 44,2 до 12,5 %.

Таким чином, в умовах експериментальної гострої виразки шлунка тіотриазолін забезпечує протекцію порушень жовчовидільної функції печінки, що слід враховувати у клініці при комплексній терапії пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки.

**Висновки.** 1. Через 7 діб після моделювання гострої виразки шлунка настає істотне порушення жовчовидільної функції печінки, яке проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубину.

2. Застосування тіотриазоліну впродовж семи днів після моделювання гострої виразки шлун-

ка в дозі 9,07 міліграм на кілограм маси тварини внутрішньоочеревинно супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом і приводить до нормалізації показників жовчовидільної функції печінки.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі доцільно поглибити дослідження щодо механізму впливу тіотриазоліну на печінку та слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки в умовах гострої експериментальної виразки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Альтернатива выбора гепатопротекторов в условиях токсического гепатита и частичной резекции печени // С. М. Дроговоз, Т. В. Бородина, Л. В. Деримедведь, Е. В. Журавель // Провизор. – 1998. – Вып. 18. – С. 11–13.
2. Гриценко І. І. Нові аспекти застосування мотиліуму у хворих з моторно-евакуаторними розладами дванадцятипалої кишки та жовчовидільної системи / І. І. Гриценко, С. В. Косинська, Ю. М. Степанов // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 3. – С. 56–60.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 71–74.
5. Мішенін В. А. Досвід використання тіотриазоліну в лікуванні гострих вірусних гепатитів / В. А. Мішенін, О. М. Вінокурова // Інфекц. хвороби. – 2001. – № 2. – С. 15–18.
6. Побочные эффекты антигеликобактерной терапии: прогностические критерии их развития и коррекция / А. Л. Верткин, А. И. Мартынов, С. В. Колобов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 1. – С. 34–38.
7. Сорокман Т. В. Клініко-лабораторне обґрунтування ефективності застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні дітей, хворих на хронічний гепатит / Т. В. Сорокман, Ю. М. Нечитайло, Н. О. Попезіюк // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 116–117.
8. Тіотриазолін в комплексному лікуванні ускладнених форм виразкової хвороби / В. А. Холодний, І. Ф. Сирбу, М. М. Міліца [та ін.] // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 9–13.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 1986. – № 123. – P. 52.

## THE ROLE OF DISTURBANCES OF LIVER BILIGENIC FUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF AN ACUTE GASTRIC ULCER AND THEIR CORRECTION BY THIOTRIASOLIN

©R. I. Tsytsiura

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** After 7 days after acute gastric simulation occurs a material breach of biliary liver function, which manifested reduced speed and bile acid excretion zhochnyh total and direct bilirubin. Application of Thiotriasolin within seven days after modeling acute gastric ulcers at a dose of 9.07 milligram per kilogram of animal intraperitoneally accompanied by a pronounced hepatoprotective effect and leads to normalization of biliary liver function.

**KEY WORDS:** acute gastric, liver, bile, thiotriasolin.

Отримано 22.05.2015